

VU Research Portal

Een kleurrijke kijk op diagnostiek

Amelink, Arjen

2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Amelink, A. (2020). *Een kleurrijke kijk op diagnostiek: Medische instrumenten gebaseerd op licht transport in weefsel*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Een kleurrijke kijk op diagnostiek

Medische instrumenten gebaseerd op licht transport in weefsel

Mijnheer de rector magnificus, geacht faculteitsbestuur, leden van het bestuur van TNO en leden van het curatorium van deze bijzondere leerstoel, collega's, vrienden, familie, en andere toehoorders.

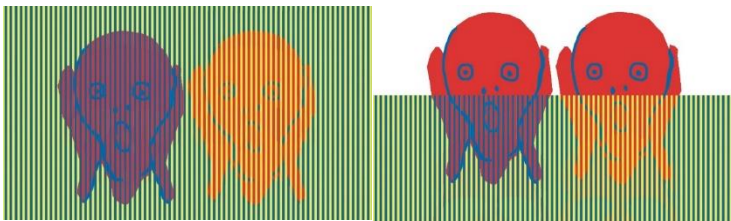
Inleiding – de rol van fotonica in de gezondheidszorg

Fotonica is de technologie die zich richt op het opwekken, transporteren en detecteren van lichtgolven en lichtdeeltjes, ook wel fotonen genoemd. Fotonica levert een belangrijke bijdrage aan het oplossen van maatschappelijke uitdagingen. Een goed voorbeeld daarvan zijn de satellietinstrumenten die in Nederland (onder andere door TNO) gemaakt worden voor klimaatmonitoring. Maar ook in nieuwe technologie voor medische zorg spelen fotonische componenten een steeds grotere rol. Nieuwe medische technologie heeft vaak als doel om gepersonaliseerde zorg mogelijk te maken en de zorg betaalbaar te houden, ook voor de lange termijn. In de toekomst zal steeds meer nadruk komen te liggen op gezond blijven door de preventie en vroege diagnose van ziektes, waardoor dure behandelingen worden voorkomen. Dit is bijvoorbeeld te realiseren met draagbare sensoren, “wearables”, waarbij optische sensoren continu gezondheidsparameters meten en de gebruiker terugkoppeling geven over hun gezondheidstoestand en advies geven over te nemen maatregelen om hun gezondheid te bevorderen. Daarnaast kan het gebruik van fotonica leiden tot goedkopere, nauwkeurigere en snellere diagnostische methoden die in de eerstelijns gezondheidszorg, bijvoorbeeld door huisartsen, toegepast kunnen worden. In de tweedelijnszorg (ziekenhuizen) kunnen fotonische technieken ingezet worden voor nauwkeurigere en goedkopere diagnostiek op basis van de unieke “optische

vingerafdruk” van ziekteprocessen. Fotonische technieken kunnen tumorsnijranden veel beter zichtbaar maken voor de chirurg tijdens de operatie, waardoor de tumor nauwkeuriger weggesneden kan worden met betere uitkomsten en lagere kosten tot gevolg. Fotonische instrumenten die minimaal invasieve chirurgische procedures mogelijk maken zorgen ervoor dat patiënten eerder hersteld zijn en dus sneller uit het ziekenhuis naar huis kunnen. Tenslotte bieden fotonische technieken de mogelijkheid om patiënten thuis te monitoren, wat meer leefcomfort biedt voor patiënten, maar ook de druk op de zorg vermindert. Een actueel voorbeeld hiervan is het thuis monitoren van COVID-19 patiënten die nog te goed zijn om opgenomen te worden in het ziekenhuis, maar bij wie wel in de gaten gehouden moet worden of hun toestand niet verslechtert. Het is bij deze patiënten vooral belangrijk om in de gaten te houden hoe het gaat met hun zuurstofvoorziening. Hierbij speelt de op fotonica gebaseerde saturatiemeter een cruciale rol, waarbij er een directe link is met het onderwerp van mijn leerstoel, licht-weefsel interacties en spectroscopie. Ik zal in het eerste deel van mijn rede uitleggen hoe op licht gebaseerde technologie, en specifiek hoe het onderwerp van mijn leerstoel, gerelateerd is aan de thuiszorg voor COVID-19 patiënten.

1. Beoordelen van het zuurstofgehalte van bloed

Nog geen eeuw geleden was het beoordelen van het zuurstofgehalte van bloed een kwestie van een visuele beoordeling van de kleur van de huid van de patiënt door de arts. Blauwzucht, of cyanose, is het blauw kleuren van de huid door een tekort aan zuurstof in het bloed. Deze visuele beoordeling van de kleur is niet erg nauwkeurig. Er zijn talloze optische illusies bekend waaruit blijkt dat ons visuele systeem ons behoorlijk voor de gek kan houden. Neem bijvoorbeeld figuur 1.



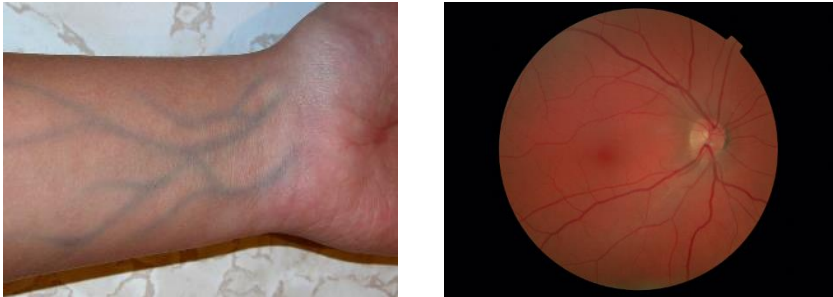
Figuur 1. Links: “De Schreeuw” van Edvard Munch lijkt links paars te zijn, en rechts oranje. In werkelijkheid is “De Schreeuw” in beide gevallen rood. Een raster van blauwe en gele lijnen ligt over de Schreeuwen; bij de linker Schreeuw zijn de blauwe lijnen doorgetrokken, bij de rechter Schreeuw de gele lijnen. Rechts: een deel van de gele en blauwe lijnen zijn weggehaald, waardoor duidelijk te zien is dat beide Schreeuwen rood zijn.

Kleuren en contrasten worden door mensen niet objectief waargenomen; onze hersenen interpreteren en kleuren onze waarneming. In deze context is het ook interessant om de kleur van bloedvaten in de huid nader te analyseren. We weten allemaal dat bloed rood is. Toch zien de meeste aders in onze huid er blauw-groen uit (zie figuur 2 links). Hoe kan dat?

1.a. De kleur van bloedvaten

Ten eerste is het goed je te realiseren dat niet alle bloedvaten er blauw-groen uit zien. Als je bloost, krijg je rode wangen doordat je

haarvaatjes wijder worden. En ook de kleine bloedvaatjes in je netvlies zien er rood uit (zie figuur 2 rechts).



Figuur 2. Links: aders in de huid zien er blauw uit, maar in werkelijkheid zijn ze meer rood dan blauw. Rechts: Foto van een netvlies. Rechts van het midden is de blinde vlek te zien waar de optische zenuw het oog verlaat en de bloedvaten het oog binnenkomen en verlaten. De bloedvaten zijn hier wel duidelijk rood van kleur.

Aders zien er alleen blauw-groen uit als ze onder een laagje huid liggen. Dit verschijnsel komt door een combinatie van 2 factoren. Enerzijds het fysische lichttransport door de huid en anderzijds hoe wij, onze hersenen, kleuren waarnemen.

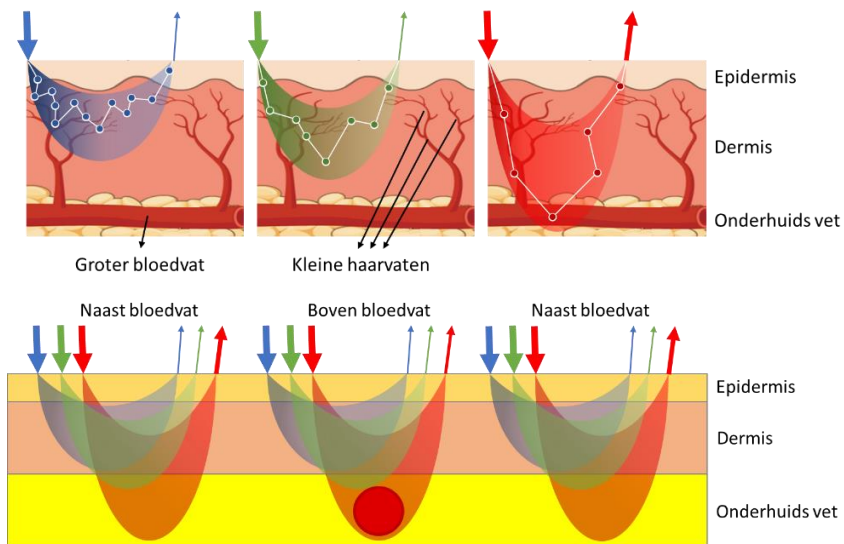
Ik zal eerst het lichttransport in de huid toelichten. Wit licht is een combinatie van alle kleuren, maar laten we het hier voor het gemak splitsen in blauw, groen en rood. Het lichttransport in weefsel verloopt niet voor elke kleur hetzelfde. Ik zal hier straks dieper op ingaan, want dit is precies het onderwerp van mijn bijzondere leerstoel. Voor nu volstaat het om aan te geven dat wanneer licht het weefsel in gaat, er twee processen plaats vinden. Ten eerste gaat het licht niet meer rechtdoor, maar wordt het alle kanten op geketst, net zoals het licht van een koplamp in de mist. Dit proces heet verstrooiing. Je kunt het zien als een soort flipperkast voor de lichtdeeltjes, de fotonen. Ze stuiteren alle kanten op in de huid. Elk foton heeft zijn eigen kleur en

elke kleur stuitert op een andere manier door het weefsel. Rode fotonen stuiteren minder vaak en gaan liever rechtdoor, groene stuiteren wat vaker en de blauwe het meest.

Het tweede proces is absorptie; een deel van de kleuren in het licht worden opgenomen, geabsorbeerd, door bepaalde moleculen in het weefsel. Welke kleuren er worden geabsorbeerd is dus verschillend voor ieder molecuul.

Fotonen die worden geabsorbeerd komen niet meer terug uit het weefsel, en kunnen dus niet gezien of gemeten worden. Zowel de mate van absorptie als van verstrooiing zijn dus kleurafhankelijk.

Voor het waarnemen van het bloedvat richten we ons op de 3 bovenste huidlagen, de epidermis, de dermis en het onderhuidse vetweefsel (figuur 3). In de lagen daaronder komen veel minder fotonen aan, dus die zijn nu niet van belang. Zoals gezegd worden de fotonen van blauw en groen licht makkelijker verstrooid en komen daardoor minder diep je huid in. Het merendeel blijft in de epidermis en dermis. In de dermis zitten ook kleine bloedvaten, de haarvaten. Rode bloedcellen die in deze vaatjes zitten absorberen vrijwel al het blauwe en groene licht, nog voordat het de kans krijgt om in de laag eronder, de onderhuidse vetlaag, te komen. Slechts een klein deel van het blauwe en groene licht komt terug uit de huid en is waarneembaar door je oog. In de dieper liggende weefsel laag met het grote bloedvat (onderhuids vet) komt dus vooral rood licht en relatief weinig groen en blauw licht (figuur 3 boven).



Figuur 3. Boven: licht dringt deels de huid in waar het voortdurend van richting verandert door brekingsindexverschillen (verstrooiing) en geabsorbeerd kan worden door moleculen zoals melanine in de epidermis en bloed in de dermis en de onderhuidse vetlaag. Rood licht dringt dieper in de huid dan groen en blauw licht door de lagere verstrooiings- en absorptiekans bij deze golflengte. Onder: een bloedvat dat wat dieper in de huid ligt ziet er blauw-groen uit omdat de hoeveelheid blauw-groen licht niet verandert boven het bloedvat ten opzichte van het omliggende weefsel, terwijl het dieper penetrerende rode licht wel minder terugkomt bij het bloedvat in vergelijking met het omliggende weefsel.

Als we dan kijken naar de kleurverdeling van het licht direct naast en boven het grotere bloedvat (dat nu het papier in loopt in figuur 3 onder), dan zien we dat het weefsel links en rechts van het bloedvat het rode licht niet erg absorbeert. Via de verstrooiing komt een groot

deel van dit rode licht weer terug de huid uit en is waarneembaar voor het oog.

Het bloed in het bloedvat absorbeert ook niet heel veel rood licht, maar wel meer dan in het omliggende weefsel. Ook van het rode licht komt een behoorlijk deel via de verstrooiing terug de huid uit (figuur 3 onder). Tegelijkertijd “merkt” het blauwe en groene licht helemaal niets van de aanwezigheid van het bloedvat, omdat het licht niet zo diep is gekomen, dus voor blauw-groen licht is er geen verschil of je nou boven of naast het bloedvat kijkt. Samenvattend geeft de hele huid dus een klein beetje groen en blauw licht terug aan het oog en relatief veel rood licht. Ter plaatse van het bloedvat is dit iets minder rood licht dan uit de huid eromheen. Toch, als je de kleurverdeling precies boven een ader meet met een instrument, dan zie je dat er alsnog meer rood dan blauw-groen licht terugkomt van boven het bloedvat. Je zou dus verwachten dat het vat er nog steeds rood uit ziet, want er komt nog steeds meer rood licht terug dan blauw-groen licht van boven het vat.

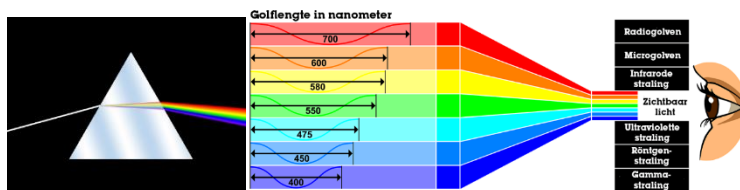
De reden dat we toch blauw-groene aderen zien, heeft te maken met onze kleurwaarneming. Onze hersenen interpreteren licht altijd in een context. Ze ijken de kleur als het ware op de kleuren in de omgeving. De dieper liggende bloedvaten absorberen, dus in verhouding met het omliggende weefsel, meer rood licht. De hersenen, die de huid boven de ader vergelijken met de rest van de huid, interpreteren die wat grotere rood absorptie als het ware als een gebrek aan rood licht, en een gebrek aan rood licht ervaren we als blauw-groenig. Daarom ervaren we een ader dieper in de huid als blauw-groen, terwijl het bloed in de ader toch echt rood is. Een kleurillusie dus.

1.b. Oximetrie

Op basis van klinische studies van ongeveer een eeuw geleden is gebleken dat goed getrainde artsen in optimale belichtingsomstandigheden een zuurstoftekort pas konden zien aan de hand van een blauw verkleurende huid als het zuurstofgehalte in het bloed levensgevaarlijk ver gedaald was. Het is duidelijk dat er een grote behoefte was aan een gevoeliger en objectievere manier om het zuurstofgehalte in het bloed te bepalen dan op grond van visuele waarneming. In de loop van vorige eeuw is veel onderzoek verricht naar de kleur van bloed in relatie tot het zuurstofgehalte. Dit onderzoek heeft met veel bloed, zweet en tranen geleid tot de ontwikkeling van objectieve meters van het zuurstofgehalte in bloed, oximeters genoemd. Uiteindelijk was de 2^e wereldoorlog de drijvende kracht achter de ontwikkeling van draagbare en continue oximeters – gevoed door de behoefte aan een waarschuwingssysteem voor piloten die op grote hoogte door een zuurstoftekort buiten bewust zijn konden raken. In de huidige tijd zijn deze oximeters belangrijke instrumenten voor mensen met een longaandoening, zoals bijvoorbeeld COPD of COVID-19 patiënten.

1.c. Spectroscopie

De fysische basis voor het **meten** van het zuurstofgehalte van bloed ligt in de spectroscopie, de wetenschap en technologie die zich bezig houdt met de analyse van stoffen op basis van het scheiden van kleuren. Al in de tijd van de Romeinen was bekend dat een prisma in staat is om kleuren te scheiden (zie figuur 4).

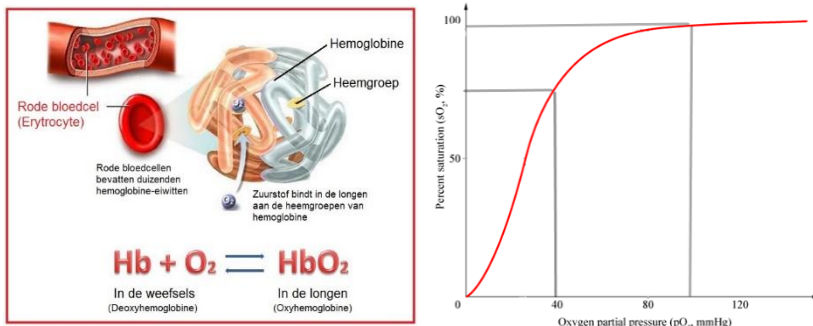


Figuur 4. Links: Een prisma scheidt een bundel wit licht in verschillende kleuren – waarmee het spectrum van het witte licht zichtbaar wordt. Rechts: het zichtbare licht vormt maar een klein deel van het elektromagnetisch spectrum. De kleuren zijn gerelateerd aan de golflengte van het licht.

In de middeleeuwen was de wetenschappelijke kennis over licht al voldoende ontwikkeld om het ontstaan van een regenboog te verklaren aan de hand van de kleurafhankelijke breking van licht in regendruppels. Nog later zouden wetenschappers als Newton, Wollaston, Fraunhofer, Bunsen, Kirchhoff en Becquerel verantwoordelijk zijn voor belangrijke fundamentele en technologische doorbraken die ons nu in staat stellen om licht niet alleen te scheiden in de verschillende kleuren maar ook de intensiteit van deze kleuren te meten en vast te leggen.

1.d. Hemoglobine, zuurstofsaturatie

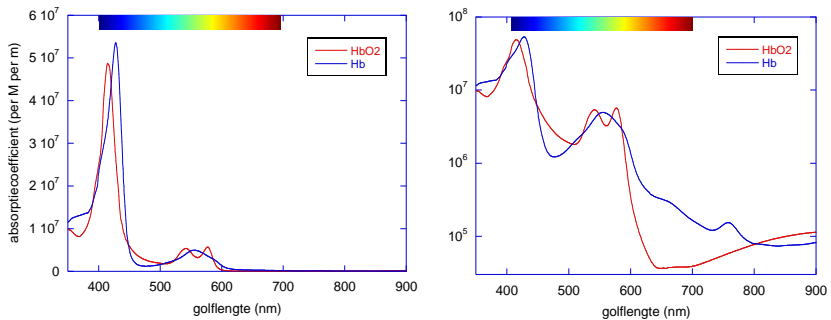
De reden dat spectroscopie belangrijk is voor het meten van zuurstofsaturatie heeft te maken met de kleurafhankelijke absorptie eigenschappen van hemoglobine, een eiwit dat zuurstof kan binden en voornamelijk in de rode bloedcellen zit. Figuur 5 laat het biologische proces van zuurstofbinding aan hemoglobine zien.



Figuur 5. Links: rode bloedcellen bevatten hemoglobine, een eiwit dat afhankelijk van de zuurstofspanning zuurstof kan opnemen of afstaan. Rechts: de Oxygen Dissociation Curve, zuurstofsaturatie van bloed als functie van de zuurstofspanning.

In de longen is de zuurstofspanning hoog, ongeveer 100 mmHg, waardoor er veel zuurstof aan hemoglobine gebonden zal worden (zie figuur 5 rechts), en er dus veel oxyhemoglobine (HbO_2) in het bloed zal zitten en weinig deoxyhemoglobine (Hb). De zuurstofsaturatie van het bloed, gedefinieerd als $\text{SO}_2 = 100\% \times \text{HbO}_2 / (\text{HbO}_2 + \text{Hb})$ zal richting 100% gaan. In het weefsel rondom de kleine haarvaten, de capillairen, is de zuurstofspanning ongeveer 40 mmHg (afhankelijk van het orgaan), waardoor een deel van het zuurstof door het hemoglobine wordt afgestaan aan het weefsel. In het bloed ontstaat hier een mix van HbO_2 en Hb resulterend in een zuurstofsaturatie van ongeveer 75% (figuur 5 rechts).

Figuur 6 laat het absorptiespectrum van hemoglobine zien, zowel wanneer het zuurstof gebonden heeft (HbO_2) als zonder zuurstof (Hb). Links is de absorptiewaarschijnlijkheid als functie van de golflengte van het licht geplot op lineaire schaal, en rechts op logaritmische schaal. Golflengte komt overeen met de kleur van het licht.



Figuur 6. Links: De absorptiecoëfficiënt van hemoglobine met en zonder zuurstof gebonden bij de verschillende golflengtes (kleuren), op lineaire schaal. Rechts: idem, op logaritmische schaal.

Het is duidelijk te zien in figuur 6 dat indigo/blauw licht (rond 420 nm) het best wordt geabsorbeerd door hemoglobine, groen/geel licht (500-600 nm) wordt ook nog goed geabsorbeerd, maar rood en infrarood licht (>600 nm) wordt nauwelijks geabsorbeerd. In meer detail is goed te zien dat de vorm van het absorptiespectrum verschilt tussen Hb en HbO₂. Waar Hb een enkele absorptiepiek heeft tussen 500 en 600 nm, heeft HbO₂ twee pieken. Ook in het rood en infrarood zijn er (op logaritmische schaal) verschillen te zien tussen de oxy- en deoxyhemoglobine absorptiespectra: HbO₂ absorbeert veel minder dan Hb tussen 600 en 800 nm. Dit is, in combinatie met de visuele interpretatie door de hersenen, de onderliggende oorzaak dat mensen er blauw uitzien (blauwzucht) in het geval van extreem zuurstoftekort. Wanneer namelijk de superkleine vaatjes van de huid gevuld zijn met Hb in plaats van HbO₂, zal het rode licht ook beter geabsorbeerd worden in de huid en zal de kleursamenstelling van het gereflecteerde licht meer richting het blauw-groen gaan (zie ook figuur 3, waarbij het rode licht nu al voor een grotere deel in de bovenste huidlaag

geabsorbeerd wordt, en dus minder gereflecteerd wordt, minder diep komt en iemands huid er blauwer uit ziet).

Er is ook een aantal golflengtes waar de absorptiespectra van Hb en HbO₂ elkaar kruisen: dit zijn zogenaamde isosbestische golflengtes. Bij deze golflengtes (391, 420, 449, 506, 522, 548, 570, 586, 805 nm) is de absorptie van oxyhemoglobine en deoxyhemoglobine precies even groot en daarmee onafhankelijk van de zuurstofsaturatie van het bloed. De relevantie daarvan bespreek ik later.

Figuur 6 vormt de basis voor oximetrie – het meten van het zuurstofgehalte (saturatie) van het bloed. Dit gebeurt op basis van het verschil in het absorptiespectrum tussen zuurstofarm (veel Hb, weinig HbO₂) en zuurstofrijk (veel HbO₂, weinig Hb) bloed. Als je puur naar de absorptiespectra van Hb en HbO₂ kijkt, dan zou een meting van de absorptiecoëfficiënt bij 2 verschillende golflengtes voldoende moeten zijn om de individuele bijdrages van beide moleculen aan de absorpties te kunnen bepalen, immers, je doet 2 metingen (absorptie bij 2 golflengtes) en je hebt 2 onbekenden – de concentraties van Hb en HbO₂ – en dat is een oplosbaar probleem.

De centrale vraag is nu: hoe meet je eigenlijk de absorptiecoëfficiënt van bloed, zonder dat je het bloed uit de patiënt hoeft te halen?

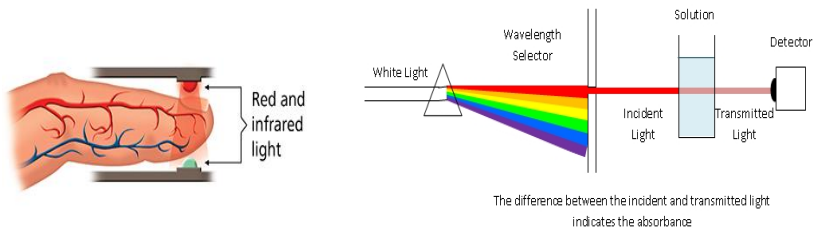
Om dat te begrijpen moeten we iets dieper in het lichttransport door weefsel duiken.

1.e. Lichttransport in weefsel

Zoals reeds eerder aangegeven gaat licht niet rechtdoor in weefsel, maar verandert het voortdurend van richting. Dit komt doordat er veel veranderingen in de brekingsindex binnen het weefsel zijn; weefsel is opgebouwd uit structuren en cellen met organellen die allemaal in brekingsindex van elkaar verschillen, en bij elke brekingsindex-overgang zal het licht van richting veranderen. Dit is de verstrooiing waar we het al eerder over hadden. Daarnaast zijn er moleculen in het

weefsel die een deel van het licht zullen absorberen. Oxy- en deoxyhemoglobine zijn daar voorbeelden van, maar ook andere moleculen zoals melanine, bilirubine, carotenoïden, water en vet absorberen licht.

Als we een meting doen met licht aan weefsel, dan meten we ofwel in transmissie (dat wil zeggen door een stuk weefsel zoals een vinger heen) ofwel in reflectie (de detector staat aan dezelfde kant van het weefsel als de lichtbron). Een pulse oximeter is een bekend medisch instrument waarin transmissie van licht door de vingertip wordt gemeten (figuur 7 links).

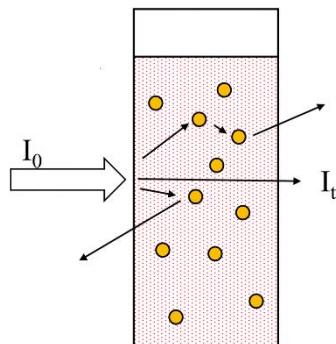


Figuur 7. Links: principe van puls oximetrie aan de vinger. Rood en Nabij-infrarood licht van de laser of LED worden door de vinger geschonden en uit de intensiteit bij beide golflengtes wordt de saturatie van het bloed bepaald. Rechts: principe van een spectrofotometer, waarbij licht door een heldere oplossing met een bekende afstand (padlengte) wordt geleid om het absorptiespectrum te meten.

Deze instrumenten hebben als doel om de zuurstofsaturatie in de slagaders te meten. Deze waarde geeft aan in hoeverre de longen in staat zijn om voldoende zuurstof op te nemen. Belangrijk voor mensen met een longaandoening, zoals bijvoorbeeld COPD of COVID-19 patiënten. Om de werking van een pulse oximeter toe te lichten beginnen we eerst met een vereenvoudigde situatie die uitgebreid bestudeerd is in het verleden: transmissie in een heldere oplossing, waarbij er geen verstrooiing is.

We hebben nu de situatie als in figuur 7 rechts: een lichtbundel met bekende intensiteit wordt door een cuvet gevuld met een heldere oplossing geleid, en achter de cuvet wordt gemeten hoeveel licht er door de oplossing is gekomen. De golflengte van het licht kan worden gevarieerd door het prisma een beetje te draaien. Bij golflengtes waar de oplossing goed absorbeert zal er minder licht op de detector vallen; het signaal is daar verzwakt. Via de wet van Lambert-Beer kan dan het absorptiespectrum van de oplossing afgeleid worden uit de verhouding tussen de hoeveelheid licht voor en achter het cuvet. Belangrijk is dat we bij de toepassing van de wet van Lambert-Beer de breedte van het cuvet meenemen, zodat we exact weten hoeveel afstand het licht heeft afgelegd door de heldere oplossing.

Het meten van absorptie in een heldere oplossing is een vereenvoudigde situatie ten opzichte van pulsoximetrie omdat de afstand die het licht door de heldere oplossing heeft afgelegd precies gelijk is aan de breedte van het cuvet, die nauwkeurig bekend is. Zodra we echter de situatie iets realistischer maken en verstrooiers gaan toevoegen aan de heldere oplossing (figuur 8) wordt de interpretatie van de meting een stuk complexer: want wat is nu de afgelegde afstand van het licht door de niet-heldere oplossing? En is die afgelegde afstand hetzelfde voor alle golflengtes? Ten tweede zal een groot deel van de fotonen niet op de detector landen vanwege het verstrooiingsproces, terwijl we een verzwakking van het signaal op de detector juist interpreteren als een gevolg van het absorptieproces.



Figuur 8. Meten aan verstrooiende media.

In het geval van puls oximetrie ligt de oplossing voor dit probleem besloten in het woord puls. Dit komt van pulsatie, de hartslag, die in de slagaders voelbaar is. Door alleen te kijken naar dat deel van het signaal dat in de tijd varieert, isoleer je het effect van de pulserende bloedtoevoer gerelateerd aan de hartslag op de gemeten signalen, onder de aanname dat alle andere factoren constant blijven tijdens de meting.

Zoals gezegd is de op fotonica gebaseerde puls oximeter nu al een belangrijk apparaat voor het (thuis) monitoren van de gezondheid van COVID-19 patiënten. Een nadeel van de huidige puls oximeters is dat ze door een vinger (of oorlel) moeten meten, waardoor het vervelend is om zo'n ding continu te dragen. Het zou veel prettiger zijn om een puls oximeter in reflectie te kunnen gebruiken, zodat hij als een armband of horloge of zelfs als pleister gedragen kan worden. We hoeven dan niet te zoeken naar een plek waar we door een stuk weefsel kunnen meten zoals een vinger, teen of oorlel, maar kunnen op een willekeurige plek op de huid gedurende langere tijd onze meting uitvoeren. Om een puls oximeter die in een horloge of pleister geïntegreerd kan worden te ontwikkelen, is de kennis die ik in het kader van mijn leerstoel rondom licht transport in weefsel wil ontwikkelen van essentieel belang. Wat we in elk geval moeten onderzoeken zijn de volgende punten:

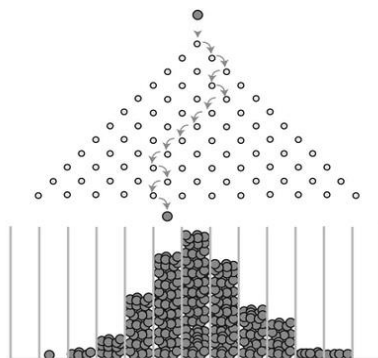
- waar we het beste de detector kunnen positioneren ten opzichte van de lichtbron
- bij hoeveel en welke golflengtes we oxy- en deoxyhemoglobine het beste kunnen meten in deze configuratie
- wat de invloed is van andere absorberende moleculen zoals melanine (pigment), water en vet op onze metingen
- wat de invloed is van de structuur van de huid, en dan met name wat voor invloed deze structuur heeft op de verstrooiing van licht, op onze metingen.

Oftewel: we moeten de gecombineerde invloed van verstrooiing en absorptie op het gemeten signaal snappen, voor de gekozen belichtings-detectie geometrie, bij alle benodigde golflengtes. Om meer inzicht te verkrijgen in al deze aspecten kunnen simulaties van licht-transport in weefsel ons helpen. Ik maak hierbij vooral gebruik van zogenaamde Monte Carlo simulaties, waarvan ik het principe graag kort aan u uitleg.

1.f. Monte Carlo simulaties van licht transport in weefsel

In een zogenaamde Monte Carlo simulatie maken we een vereenvoudigde voorstelling van de werkelijkheid en gebruiken statistische methoden om tot zinvolle uitspraken te komen over een licht transport probleem.

Je kunt het principe van een Monte Carlo simulatie vergelijken met een Galton board (figuur 9). Als je een balletje van boven in een bord met spijkers laat vallen, is niet te voorspellen waar dit specifieke balletje naar toe zal rollen; je weet alleen dat bij elke spijker er een 50% kans is dat hij naar links valt en 50% kans dat hij naar rechts valt. Hoewel je dus niet

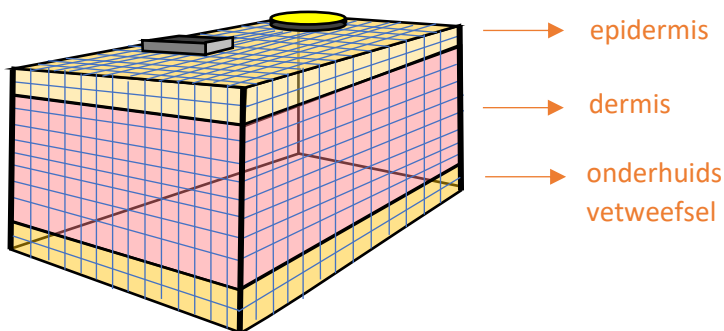


Figuur 9. Galton board

kan voorspellen in welke kolom elk specifiek balletje zal eindigen, kun je wel de verdeling van een groot aantal balletjes over de verschillende kolommen voorspellen op basis van kansberekening. Zo zal in het geval van een goed ontworpen Galton board de verdeling van balletjes over de kolommen de welbekende normale of Gaussische verdeling volgen.

Een Monte Carlo simulatie van licht transport in weefsel berust op statistische gebeurtenissen die door de grote hoeveelheid herhalingen een goede representatie zijn van de werkelijkheid, op basis waarvan je wiskundige modellen kunt opstellen en toetsen.

In een Monte Carlo simulatie van licht transport in weefsel creëren we een model-weefsel waarin we het weefsel verdelen in hele kleine kubusjes (voxels, een soort 3-dimensionale pixels) (zie figuur 10). Elke kubusje is dus één bepaald type weefsel: epidermis, dermis, of onderhuids vetweefsel in het voorbeeld van figuur 10.



Figuur 10. Monte Carlo weefsel model van huid met 3 lagen: epidermis, dermis en onderhuids vetweefsel. Een lichtbron en detector zijn op de huid geplaatst. Het weefsel is onderverdeeld in kleine kubusjes (voxels) die worden gekarakteriseerd door optische eigenschappen: absorptiekans, verstrooiingskans, en verstrooiingshoekverdeling.

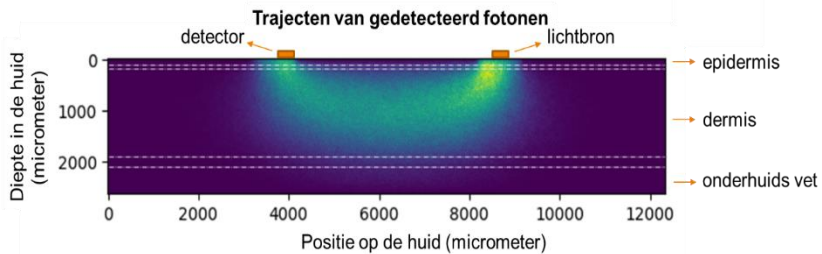
Elk kubusje karakteriseren we met 3 optische eigenschappen die relevant zijn voor licht transport in dat type weefsel: 1) de verstrooiingswaarschijnlijkheid (dat kun je vergelijken met de afstand tussen de spijkers in het Galton board), 2) de verstrooiingshoekwaarschijnlijkheid (in het Galton board valt de

knikker naar links of naar rechts, maar in weefsel kan een foton in alle richtingen verstrooid worden), en 3) de absorptiewaarschijnlijkheid (daar is geen analogie met het Galton board voor, maar het gaat dan over de gemiddelde afstand die een foton kan afleggen voordat hij geabsorbeerd wordt door bijvoorbeeld melanine of hemoglobine). Vervolgens bootsen we een lichtbron na met de afmetingen van een echte lichtbron die virtuele fotonen uitzendt richting het weefsel onder hoeken zoals een echte lichtbron dat in werkelijkheid ook zou doen. Tenslotte kunnen we nog een detector definiëren met de afmetingen van een echte detector, die we op een willekeurige plaats op (of zelfs in) het weefsel kunnen positioneren, en we kunnen daarna de fotonen tellen die de detector raken onder een hoek waarvoor de echte detector ook gevoelig is.

In de simulatie laten we miljoenen tot miljarden virtuele fotonen het weefsel in gaan, en afhankelijk van de optische eigenschappen van de voxels die deze virtuele fotonen passeren vinden gebeurtenissen plaats met de fotonen: een foton kan worden geabsorbeerd in een voxel, een foton kan worden verstrooid in een voxel, en als dat gebeurt kan het foton in een bepaalde richting afgebogen worden, of een foton kan door zo'n voxel heen gaan zonder interactie. Omdat in elke voxel een bepaalde kans is dat zo'n gebeurtenis optreedt, zal elk foton zijn eigen pad gaan bewandelen. Door heel veel fotonen te simuleren, krijg je uiteindelijk een waarheidsgetrouw beeld van de manier waarop de fotonen door het weefsel gaan, waar ze vooral geabsorbeerd worden, en hoeveel fotonen er uiteindelijk op je detector zullen vallen.

Figuur 11 laat een voorbeeld zien van het resultaat van een Monte Carlo simulatie zoals voorgesteld in figuur 10. Figuur 11 laat een dwarsdoorsnede zien van de trajecten die fotonen hebben afgelegd die de detector hebben bereikt en binnen de detectiehoek van de

detector vallen. De fotonen die de detector niet bereiken meet je niet en zijn voor de interpretatie van een meting dus niet interessant.



Figuur 11. Monte Carlo simulaties voor een lichtbron en detector (afstand ~ 4.5 mm) op huid. Weergegeven zijn alleen die fotonen die de detector hebben bereikt onder een detecteerbare invalshoek.

Er is te zien dat in dit geval de fotonen die gedetecteerd worden door de epidermis en de dermis zijn gegaan, maar niet door het onderhuidse vet. Dat kan aanleiding zijn om de configuratie wat aan te passen, omdat we liever wel signalen vanuit de onderhuidse vetlaag willen meten omdat daar wat grotere slagaders lopen vergeleken met de dermis. Zo'n aanpassing zou kunnen zijn om de detector verder weg van de lichtbron te zetten, maar ook een verandering van golflengte kan voldoende zijn om wel fotonen op te pikken die door de onderhuidse vetlaag zijn gegaan.

Omdat we graag een reflectie puls oximeter willen ontwikkelen die voor alle mensen goed werkt (jong en oud, man en vrouw, lichte en donkere huidskleur), willen we dit soort informatie nu voor heel veel verschillende variaties van het model-weefsel weten; in het geval van figuur 10 kun je qua geometrie denken aan het variëren van de dikte van de 3 lagen en van de grootte en posities van de lichtbron en detector ten opzichte van elkaar. Voor elk van deze geometrische variaties wil je onderzoeken wat de invloed is van de optische eigenschappen van elk van de verschillende weefsels (en dus van de

concentraties van melanine, bloed, water en van de weefselstructuur) op de distributie van licht in het weefsel en op de hoeveelheid gedetecteerde fotonen. In het voorbeeld van figuur 10 zijn er voxels gelabeld als epidermis, als dermis of als onderhuids vetweefsel. Deze drie verschillende weefselstructuren hebben elk hun eigen optische eigenschappen, die ook weer golflengte afhankelijk zijn, en flink kunnen variëren tussen verschillende personen. Denk aan verschillen in huidskleur door melanine in de epidermis, aan geelzucht door bilirubine, aan blauwzucht door een lage zuurstofsaturatie, aan een meer of minder doorbloedde huid door temperatuurvariaties, aan vochtbalans en uitdroging, aan littekens, aan de structuur van jonge huid of juist iets oudere huid. Al deze persoonsgebonden en in de tijd variërende eigenschappen zullen invloed hebben op licht transport in weefsel en dus op de optische meting. Door al deze effecten goed in kaart te brengen kunnen de juiste keuzes gemaakt worden voor het optisch design van de sensor. Je kunt hierbij denken aan de optimale geometrie, detectorafmeting, aantal gebruikte golflengtes, bandbreedte van de lichtbronnen etc. Het optisch design moet resulteren in enerzijds een zo groot mogelijke gevoeligheid voor de zuurstofsaturatie op de diepte in het weefsel waar je die wilt meten en anderzijds de kleinst mogelijke gevoeligheid voor de andere weefselvariaties. Vervolgens kan met behulp van het Monte Carlo model een algoritme opgesteld worden om de gemeten hoeveelheid fotonen bij verschillende kleuren te relateren aan de zuurstofsaturatie van het bloed. Tot slot kan de te verwachten meetnauwkeurigheid worden bepaald van de combinatie van optische sensor en detectie algoritme, gegeven de te verwachten aanwezige individuele variaties.

Om een optisch diagnostische meetmethode robuust en betrouwbaar te laten werken in een brede populatie, is het essentieel om met behulp van Monte Carlo simulaties inzicht te krijgen in hoe de weefselopbouw, optische eigenschappen en de gekozen belichtings- en detectiestrategie (inclusief kleurkeuze) invloed hebben op de gemeten signalen.

In de voorbeelden die tot nu toe zijn besproken, oximetrie in transmissie en in reflectie, gaat het om sensoren die je op de huid kunt gebruiken. Het toepassingsgebied van mijn leerstoel, licht-weefsel interactie modellering en spectroscopie, is echter veel breder. Ook voor het ontwerp en de ontwikkeling van sensoren die via endoscopen of catheters in het lichaam gebracht kunnen worden, zijn Monte Carlo simulaties enorm waardevol om inzicht te bieden in de gevoeligheid van sensoren voor de biologische processen die de sensoren geacht worden te meten. Met behulp van optische sensoren die via zo'n endoscoop of catheter in het lichaam worden gebracht kunnen we op minimaal-invasieve wijze diagnostisch relevante informatie verkrijgen over organen die te diep liggen om vanaf buiten het lichaam met licht te bereiken. Zo hebben we bijvoorbeeld een lymfeklier met een uitzaaiing kunnen onderscheiden van een ontstoken lymfeklier door een dunne glasvezel via een naald in de lymfeklier te steken om zo de doorbloeding in de lymfeklier, die verschilt tussen ontstoken lymfeklieren en lymfeklieren met een uitzaaiing, te meten met behulp van optische spectroscopie.

Het is echter niet altijd nodig om dieper liggende organen via endoscopen en catheters te benaderen om informatie over hun

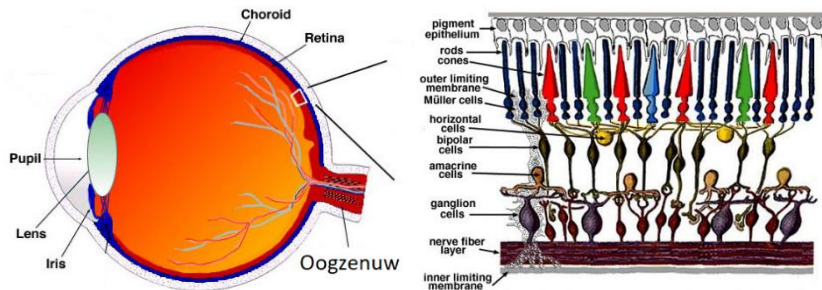
toestand te verkrijgen met behulp van licht. Ik wil daarom het tweede deel van deze lezing stil staan bij een speerpunt van mijn leerstoel, namelijk een bijzonder interessant lichaamsdeel waar licht sowieso al een belangrijke rol speelt, maar waar ook diagnostiek met licht interessante mogelijkheden biedt in het kader van niet direct toegankelijke organen: het oog.

2. Het oog als venster op de gezondheid

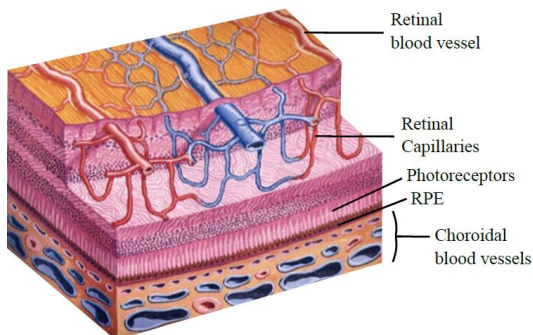
Het oog biedt unieke mogelijkheden om in het lichaam te kijken. Zoals ik al eerder heb laten zien in figuur 2, kun je door de pupil het oog in kijken, naar het netvlies (retina). Het netvlies is een dunne weefsellaag (ongeveer 0.3 mm dik) waarin de lichtgevoelige kegels en staven zich bevinden, die licht omzetten in elektrische signalen die via andere zenuwcellen en de oogzenuw naar de hersenen worden geleid (zie figuur 12).

Het netvlies krijgt zuurstof uit twee verschillende vasculaire netwerken (zie figuur 13). De zogenaamde choroïde is een dicht vaatnetwerk dat achter het netvlies ligt, en levert zuurstof aan de buitenste netvlieslagen waaronder de lichtgevoelige kegels en staven, terwijl het retinale vaatnetwerk de binnenste netvlieslagen van zuurstof voorziet.

De grotere bloedvaten die het oog binnenkomen en verlaten via de oogzenuw zijn ongeveer 0.2 mm in diameter. Het netvlies is de enige plek in het lichaam waar het microvasculaire netwerk zo mooi af te beelden is.



Figuur 12. Links: opbouw van het oog, waarbij licht door de pupil via de lens wordt afgebeeld op het netvlies (retina). Fotonen worden omgezet in elektrische signalen die via de oogzenuw naar de hersenen worden geleid. Rechts: opbouw van het netvlies. Licht komt in dit plaatje van onder binnen en wordt na een paar zenuwlagen te zijn gepasseerd in de kegels en staven (Engels: cones en rods) omgezet in elektrische signalen. In de gepasseerde zenuwcellagen wordt vervolgens een 1^e stap in de beeldverwerking gedaan, waarna de signalen via de zenuwvezellaag die aan de oppervlakte van de retina ligt in de oogzenuw naar de hersenen geleid, waar de signalen verder worden verwerkt tot een beeld.

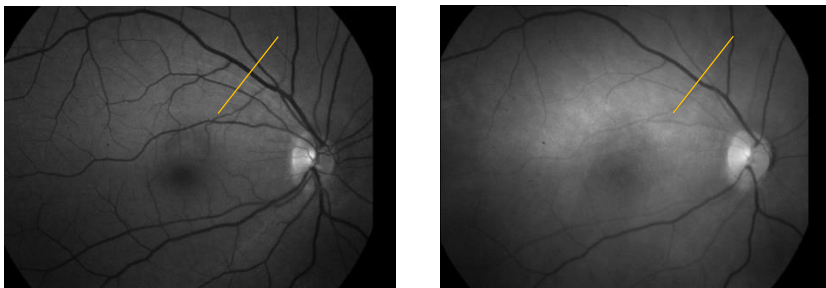


Figuur 13. Opbouw van het vaatnetwerk van de retina.

2.a. Diagnose van oogziekten – netvlies-oximetrie

Het meten van de zuurstofsaturatie van het bloed in de kleine bloedvaten van het oog is heel relevant voor de diagnose en behandeling van oogziekten. Bij de meest voorkomende oogziekten zoals diabetische retinopathie en leeftijds-gerelateerde macula degeneratie leidt zuurstofgebrek in delen van het netvlies tot verslechtering van het zicht en uiteindelijk tot blindheid. Zuurstofgebrek leidt namelijk in eerste instantie tot een verhoogde afgifte van eiwitten waarmee de vorming van nieuwe bloedvaten (angiogenese) wordt gestimuleerd. Hoewel de vorming van nieuwe bloedvaten logischerwijs tot een betere zuurstoftoevoer zou moeten leiden, is gebleken dat deze nieuwe vaten vaak niet goed functioneren en zelfs lekken. Deze lekkages leiden vervolgens tot verslechtering van het zicht en uiteindelijk zelfs tot blindheid. Het is daarom belangrijk om zo vroeg mogelijk te zien waar in het netvlies een zuurstoftekort heerst, zodat daar behandeld kan worden, bijvoorbeeld door middel van lokale injecties met antistoffen tegen de eiwitten die angiogenese bevorderen. Om aan deze behoefte te voldoen ontwikkelen we methodes voor netvlies-oximetrie: het bepalen van het zuurstofgehalte van het bloed in de bloedvaten van het netvlies, waardoor die delen van het netvlies die te weinig zuurstof krijgen snel opgespoord en behandeld kunnen worden.

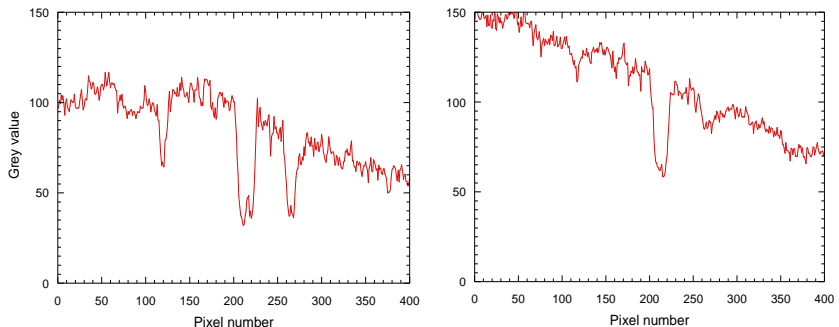
Figuur 14 laat het principe van netvlies-oximetrie zien. Hierbij wordt het netvlies alleen met licht van een golflengte van 570 nm beschenen (links) of met 600 nm (rechts). Het verschil tussen deze twee opnames is te verklaren aan de hand van de absorptiespectra van oxy- en deoxyhemoglobine (figuur 6).



Figuur 14. Netvliesopnames bij 570 nm (links) en bij 600 nm (rechts). De grijswaarden langs de gele lijnen worden in figuur 15 weergegeven.

Met name oxyhemoglobine absorbeert heel weinig bij 600 nm in vergelijking tot deoxyhemoglobine, terwijl ze evenveel absorberen bij 570 nm (een isosbestische golflengte). Dat betekent dat met name zuurstofrijk arterieel bloed weinig absorbeert bij 600 nm, en op deze manier in ieder geval de aders makkelijk van de slagaders te onderscheiden zijn.

In meer detail kun je nu gaan kijken naar het profiel van de absorptie van een bloedvat, om zo de zuurstofsaturatie van het bloed in dat bloedvat te bepalen. Figuur 15 laat het grijswaarden profiel langs de aangegeven gele lijnen zien, voor de opname met 570 nm (links) en 600 nm (rechts). De exacte vorm van deze bloedvatprofielen wordt niet alleen bepaald door de zuurstofsaturatie van het bloed in de bloedvaten, maar wederom door de lichttransport eigenschappen van het bloedvat en het omliggende weefsel van het netvlies bij beide golflengtes - verstrooiingswaarschijnlijkheid, verstrooiingshoekwaarschijnlijkheid en absorptiewaarschijnlijkheid.



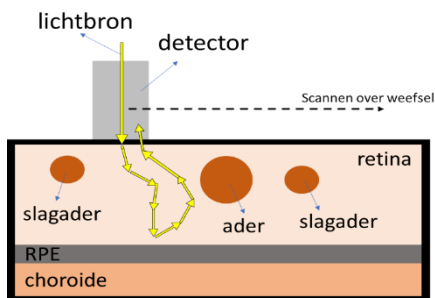
Figuur 15. Grijswaarden langs de gele lijnen in figuur 14. Twee van de drie bloedvaten die bij 570 nm duidelijk zichtbaar zijn (links), zijn bij 600 nm nauwelijks zichtbaar (rechts). Dit zijn slagaders.

Het zal u niet verbazen dat ik in het kader van mijn leerstoel ook hier Monte Carlo simulaties gebruik voor de interpretatie van de beelden. Met Monte Carlo simulaties kunnen we namelijk de individuele invloed die alle parameters hebben op de diepte van de absorptieprofielen van bloedvaten die we bij verschillende golflengtes opnemen, in detail bestuderen:

- de manier waarop het netvlies belicht wordt
- de resolutie waarmee de opname gemaakt wordt
- de invloed van andere pigmenten in het netvlies (met name melanine in het pigment epithelium, maar ook hemoglobine in de kleinste onzichtbare microvaatjes rondom het zichtbare bloedvat)
- de diameter van het bloedvat
- de diepte van het bloedvat ten opzichte van het netvliesoppervlak
- de hemoglobine concentratie in het bloed
- de zuurstofsaturatie van het bloed
- de lichtverstrooiingseigenschappen van de omliggende netvlieslagen.

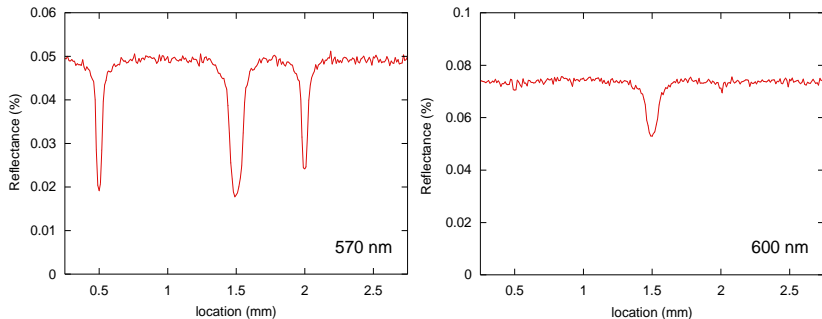
Dit is essentieel om tot nauwkeurige algoritmes te komen waarmee de zuurstofsaturatie uit de netvliesopnames bij twee golflengtes berekend kunnen worden.

Figuur 16 laat het Monte Carlo weefselmodel zien dat de situatie van figuren 14 en 15 nabootst. Een lichtbron wordt op het netvlies gescheten, en de fotonen die in een klein oppervlak rondom de lichtbron terugkeren uit het netvlies worden opgevangen door een detector. Het



Figuur 16. Monte Carlo model van de retina

weefsel is opgebouwd uit 5 verschillende elementen, die allemaal hun eigen combinatie van optische eigenschappen (verstrooiing, hoekverdeling, absorptie) meekrijgen bij de simulaties: een ader met een zuurstofsaturatie 60%, twee kleinere slagaders met een zuurstofsaturatie 95%, het omliggende netvliesweefsel, de retinal pigment epithelium (RPE) laag met grote concentratie melanine, en de onderliggende choroïde. De lichtbron en detector worden in deze Monte Carlo simulatie tegelijk over het weefsel gescand. Het percentage virtuele fotonen dat door de virtuele detector wordt opgevangen als functie van de positie op het weefsel is weergegeven in figuur 17.



Figuur 17. Gesimuleerde reflectie van het MC model van figuur 16. De twee kleiner slagaders (waarvan de rechter iets dieper in het weefsel ligt dan de linker) verdwijnen bijna helemaal bij 600 nm, net als in de opnames van figuur 14/15.

Links voor een gesimuleerde golflengte van 570 nm, en rechts voor een gesimuleerde golflengte van 600 nm, waarbij het verschil tussen deze twee simulaties vooral veroorzaakt wordt door het grote verschil in de absorptie-eigenschappen van het bloed in de slagaders voor deze 2 golflengtes. De overeenkomsten tussen figuur 15 en 17 laten zien dat de essentie van het licht transport proces in de retina goed gereflecteerd wordt door het Monte Carlo model van figuur 16; in meer detail zijn er nog een aantal subtiele verschillen tussen figuur 15 en 17 die we nu via verbeteringen aan het model van figuur 16 proberen te op te lossen in samenwerking met de VU en een industriële partner, in het kader van mijn leerstoel.

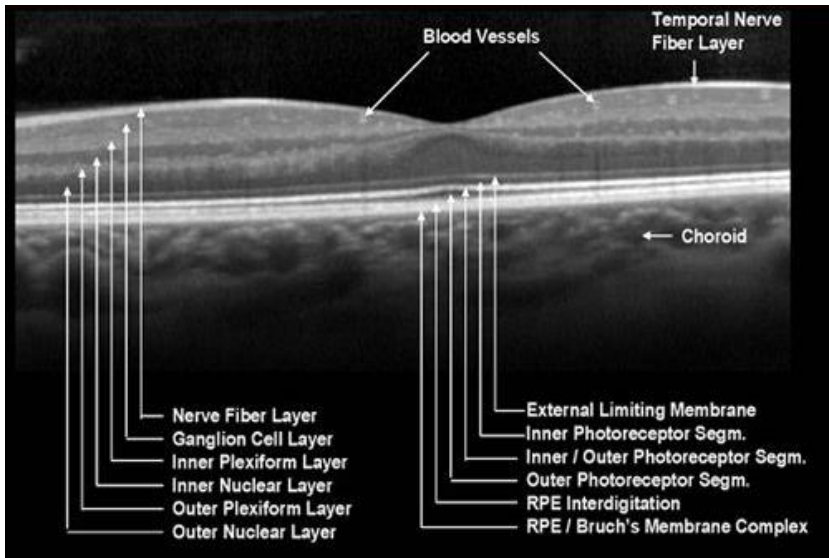
2.b. Niet-invasieve bepaling van Hb gehalte

Het unieke zicht op bloedvaten in het netvlies is ook interessant in het kader van de bepaling van het hemoglobine gehalte van bloed. De concentratie hemoglobine in bloed ("ijzer") is een van de meest gemeten parameters bij de huisarts. Een lage concentratie hemoglobine (anemie) zorgt voor een verminderde zuurstoftoevoer

van de longen naar de rest van het lichaam, resulterend in algemene klachten zoals moeheid, bleekheid, duizeligheid, of algehele malaise. Ook bij de bloedbank wordt elke donor gescreend op zijn of haar concentratie hemoglobine; bij een te lage concentratie mag er geen bloed gegeven worden. De noodzaak om bloed te prikken voor de bepaling van de hemoglobine concentratie is om verschillende redenen niet ideaal; het zorgt voor pijn en ongemak voor de patiënt, het kost tijd om bloed af te nemen en te analyseren, en er is een klein maar niet verwaarloosbaar risico op infecties en van verspreiding van door bloed overgedragen ziekten door het prikken in de huid. In het kader van mijn leerstoel onderzoeken we daarom bij TNO in samenwerking met de VU en industriële partners of we netvliesopnames kunnen gebruiken om de hemoglobine concentratie te bepalen. We hebben in figuren 14-17 gezien dat de bloedabsorptie profielen van bloedvaten in het netvlies onder andere afhangen van de diameter en diepte van de bloedvaten, en van de hemoglobine concentratie en zuurstofsaturatie in de bloedvaten. Bij netvliesopnames hebben we het voordeel dat we de diameters van de bloedvaten gemakkelijk kunnen opmeten. Nu hebben we in figuur 6 gezien dat er ook een aantal golflengtes zijn waar de absorptiespectra van Hb en HbO₂ elkaar kruisen: dit zijn zogenaamde isosbestische golflengtes. Bij deze golflengtes is de absorptie van hemoglobine onafhankelijk van de zuurstofsaturatie van het bloed, wat het in principe mogelijk maakt om de hemoglobine concentratie te bepalen uit netvliesopnames bij twee verschillende isosbestische golflengtes. Echter, ook hier zijn nog steeds Monte Carlo simulaties van licht transport in het netvlies essentieel om de invloed van de overige, eerder genoemde parameters te snappen en algoritmes te ontwikkelen om voor hun invloed te corrigeren. Bij uitstek werk waar ik me in de komende tijd in het kader van mijn leerstoel mee bezig zal houden.

2.c. Connectie netvlies met brein – diagnose van hersenziekten

Zoals eerder aangegeven is er een directe verbinding tussen het netvlies en de hersenen, via de optische zenuw. Sterker nog, het netvlies ontwikkelt zich uit de hersenen en bevat zenuwcellen. Het netvlies is dus eigenlijk een onderdeel van de hersenen. Daar waar de directe invloed van de hersenen op het vormen en de interpretatie van beelden aan de ene kant de oorzaak is van optische illusies, biedt deze directe verbinding aan de andere kant ook kansen. Veranderingen in de hersenen door neurodegeneratieve ziektes als Alzheimer en Parkinson zouden wel eens weerspiegeld kunnen worden in deze visueel toegankelijke uitloper van de hersenen. De laatste jaren wordt er daarom veel onderzoek gedaan naar eventuele veranderingen in het netvlies bij mensen met hersenziekten, met de VU en VUMC als koplopers. Optische Coherentie Tomografie (OCT) is een techniek die gebruik maakt van interferentie om de reflectie van het netvlies als functie van de diepte te meten. Je maakt eigenlijk een soort ultrageluid opname, maar dan met licht. Dit zorgt voor een veel hogere resolutie van OCT beelden vergeleken met ultrageluid beelden, ten koste van diepte (je kan dus niet zo ver het weefsel in kijken). Nu is het netvlies in totaal slechts ~ 0.3 mm dik, is opgebouwd uit nog veel dunnere lagen en leent zich daarmee bij uitstek voor beeldvorming met OCT (zie figuur 18). Helaas blijkt uit de OCT opnames dat de structurele opbouw van het netvlies, dus de diktes van de diverse netvlieslagen en de vorm en grootte van de bloedvaten, niet voldoende verschilt tussen mensen met Alzheimer en de juiste controlegroepen om van diagnostische waarde te zijn.



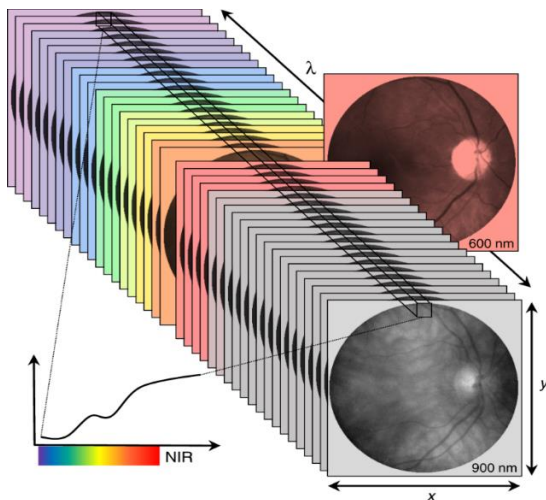
Figuur 18. OCT beeld van het netvlies rondom de fovea, met indicatie van de verschillende lagen van het netvlies.

Naast OCT beelden wordt er ook gekeken naar de aanwezigheid van seniele plaques in het netvlies. De aanwezigheid van seniele plaques in de hersenen is een van de meest informatieve diagnostische indicatoren voor het vaststellen van Alzheimer. Echter is het aantonen van deze plaques in de hersenen een kostbare aangelegenheid, waarbij een ingespoten radioactief contrastmiddel dat hecht aan plaques via een PET scan wordt opgespoord. Een goedkopere en patiëntvriendelijkere variant zou zijn om seniele plaques op te sporen in het oog. In principe kunnen plaques zichtbaar gemaakt worden via het oog door een netvliesopname te maken met blauwe verlichting, en dan naar de groen/rode fluorescentie van het netvlies te kijken nadat de patiënten een enorme dosis curcumine hebben gegeten. Curcumine is een eetbaar, fluorescerend kruid dat zich hecht aan

seniele plaques en daarmee goed gebruikt kan worden om deze seniele plaques op te laten lichten en zo met een camera op te sporen. Hoewel dit eenvoudig klinkt, zijn er nog veel vragen rondom dit concept. Om dit concept succesvol te laten zijn is het ten eerste noodzakelijk dat seniele plaques niet alleen in de hersenen maar ook in het netvlies aanwezig zijn, liefst ruim voordat patiënten de eerste symptomen van hersenaftakeling vertonen. Ten tweede is het vervolgens noodzakelijk dat het gegeten curcumine in voldoende mate in de bloedbaan komt, en daarna in voldoende mate in het netvlies afgegeven wordt en vervolgens in voldoende mate aan de seniele plaques hecht. Tenslotte moet deze aan plaques gehechte curcumine met voldoende gevoeligheid en resolutie afgebeeld worden, waarbij de fluorescentie van curcumine ook nog onderscheiden moet worden van de achtergrondfluorescentie van andere fluorescerende moleculen die in het netvlies aanwezig zijn. Al deze punten zijn op dit moment onderwerp van wetenschappelijk onderzoek, waarbij verschillende projecten die lopen bij de VU en VUMC en bij TNO proberen antwoorden te vinden op al deze vragen, om zo een bijdrage te kunnen leveren aan het gevecht tegen Alzheimer en andere neurodegeneratieve aandoeningen.

2.d. Innovatieve technologie - multispectrale beeldvorming

De meest recente ontwikkelingen op het gebied van visualisatie van het netvlies sluiten perfect aan bij het onderwerp van mijn leerstoel, licht-weefsel interacties en spectroscopie. Recent zijn meerdere onderzoeken gestart om netvliesopnames bij veel verschillende golflengtes te maken (multispectrale beeldvorming, zie figuur 19). In plaats van het maken van netvliesbeelden bij 2 verschillende golflengten, bijvoorbeeld 570 en 600 nm zoals in figuur 14, worden nu netvliesbeelden opgenomen bij minstens 10 tot wel 90 verschillende golflengtes.



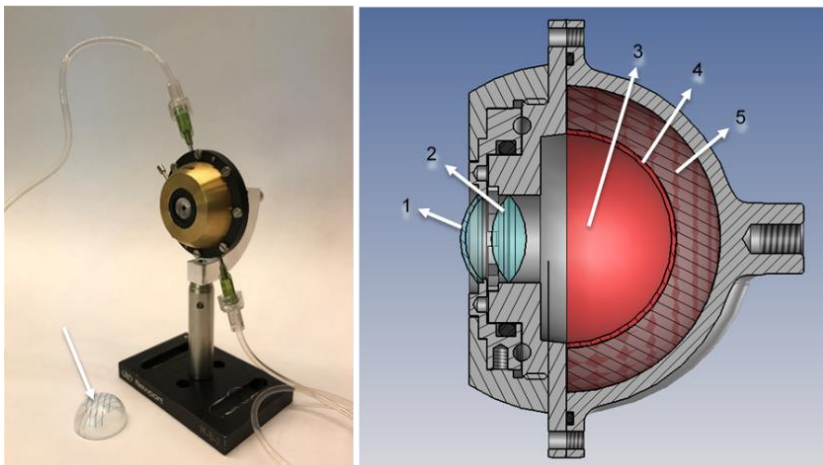
Figuur 19. Principe van multispectrale imaging van het netvlies.

In het kader van mijn leerstoel wil ik de komende jaren een betere manier van multispectrale beeldvorming van het netvlies ontwikkelen. In het kort komt het er op neer dat ik het netvlies niet alleen met verschillende kleuren, maar ook met verschillende patronen wil belichten (denk aan strepen of blokjes); door deze beelden te combineren met Monte Carlo simulaties van licht transport in het netvlies kan ik vervolgens belangrijke informatie over onder andere de concentratie van macula pigment in het netvlies (gerelateerd aan leeftijds-gerelateerde macula degeneratie) en over de structurele eigenschappen van het netvlies (hypothetisch gerelateerd aan neurodegeneratieve ziekten) verkrijgen die niet op andere manieren te verkrijgen zijn. De combinatie van multispectrale beeldvorming met het projecteren van patronen op het netvlies is overigens nog niet eenvoudig, en ik ben dan ook heel blij dat ik bij TNO een fantastische groep System Engineers, Optical Designers en Optical Engineers om me heen heb die dit soort technische hoogstandjes mogelijk maken.

Wat heel interessant maar tegelijkertijd ook heel lastig aan dit soort innovatieve technologieën is, is dat niemand ooit eerder zulke beelden heeft gemaakt. Dat betekent dat de toegevoegde waarde van het kunnen maken van zulke beelden ook nog niet is aangetoond. We kunnen wel beredeneren dat het nuttig is om deze beelden te maken omdat er waarschijnlijk veel diagnostische informatie uit te halen is, maar omdat tot nu toe niemand het nog kon, moeten we vervolgens nog wel bewijzen dat deze beelden inderdaad nuttige, waardevolle informatie opleveren, dat wil zeggen informatie op basis waarvan een preventieve of therapeutische handeling gedaan kan worden. Dat bewijs kan alleen geleverd worden in klinische studies; we noemen dat translationeel onderzoek.

3. Het belang van translationeel onderzoek

Voor de ontwikkeling en implementatie van technologische innovaties in de zorgsector is het van groot belang om nieuwe technologieën te valideren in een relevante omgeving. Dus op de plek waar de technologie gebruikt gaat worden, bediend door de toekomstige gebruikers, en op de patiëntenpopulatie waar de technologie voor ontworpen is. In de prille fases van de ontwikkeling van een nieuwe technologie wordt hier standaard van afgeweken; logischerwijs worden de eerste functionele tests gedaan op weefsel-nabootsende materialen (zoals een model-oog ontwikkeld door TNO, zie figuur 20) in een lab-omgeving waarbij de nieuwe technologie bediend wordt door een technisch expert.



Figuur 20. Links: TNO model-oog met model-netvlies (pijl). Rechts: schematische opbouw van het model-oog, met hoornvlies (1), lens (2), glasachtig lichaam (3), netvlies (4) en choroid (5).

Nadat vastgesteld is dat de technologie onder deze laboratorium omstandigheden (wellicht na wat kleine aanpassingen) functioneert zoals verwacht, zal een stap richting de uiteindelijke toepassing worden gezet: tests op een klein aantal vrijwilligers en geselecteerde patiënten in een ziekenhuisomgeving, met de technologie bediend door een getrainde gebruiker. Deze stap wordt ook wel translationeel onderzoek genoemd – het doorontwikkelen van een instrument getest in een lab-omgeving naar gebruik in een klinische omgeving. Dit translationeel onderzoek is een essentiële schakel in het medisch technologische innovatieproces. Alleen op basis van klinische data kan de functionaliteit van een nieuwe technologie getoetst en eventueel aangepast worden.

Het ontwikkelen van nieuwe diagnostische apparatuur, en het goed beschrijven van de zogenaamde “intended use”, waarbij heel scherp aangegeven wordt wat het doel van het apparaat is, voor welke patiënten het geschikt is en voor welke patiënten juist niet, en wie het apparaat zou moeten kunnen bedienen, is een iteratief proces, waarbij snelle toegang tot de relevante patiëntengroepen essentieel is voor de efficiëntie van het innovatieproces.

Gelukkig is de kennis, kunde en ervaring in translationeel onderzoek bij uitstek goed geborgd bij de VU, met het VUMC direct naast de deur. Met de inbedding van de vakgroep Biofotonica en Medische Beeldvorming in het Imaging Center van het VUMC gaan we volgens mij een veelbelovende toekomst tegemoet.

3.a. Versnelling van translationeel onderzoek

Als het onze gezamenlijke doelstelling en maatschappelijke verantwoordelijkheid is om waardevolle medische apparatuur snel geïmplementeerd te krijgen in de zorgsector, dan is het noodzakelijk om het iteratieve karakter van translationeel onderzoek zo goed mogelijk te faciliteren. Veiligheid van vrijwilligers, patiënten en gebruikers die meedoen aan klinische studies staat hierbij uiteraard voorop. Maar zodra de veiligheid voldoende en in redelijkheid geborgd is, zou een laagdrempelige procedure het innovatieproces enorm kunnen versnellen. De procedure rondom het testen van innovatieve medische apparatuur wordt geregeld door de Medical Device Regulations (MDR) van de Europese Unie. De MDR is opgesteld met goede intenties, en er wordt strak gestuurd op functionaliteit en toegevoegde waarde naast veiligheid, wat ik alleen maar kan

toejuichen voor wat betreft het toelaten op de markt van nieuwe medische apparaten. Tegelijkertijd is er een risico dat er een rem op innovatie komt bij een te strikte interpretatie van de MDR voor toepassing bij translationeel onderzoek. Binnen een Europees project “Multimodal Optical Diagnosis of Ocular and Neurodegenerative Disease – MOON” waarin TNO samen met andere partijen werkt aan de diagnose van Alzheimer via het netvlies met behulp van een combinatie van verschillende netvliesopnames, hebben we meer dan 1000 pagina’s aan documentatie moeten opleveren voordat we toestemming kregen om ons prototype in een klein aantal patiënten te testen. Naast een enorme kostenpost heeft dit ook bijna een jaar vertraging opgeleverd. Ik wil er dan ook voor pleiten om, zodra de veiligheid voldoende en in redelijkheid geborgd is, een laagdrempeliger en snellere procedure voor translationeel onderzoek te volgen om zo het innovatieproces te versnellen.

3.b. Het belang van valorisatie

Translationeel onderzoek is een essentiële schakel in het medisch technologische innovatieproces, maar ook andere aspecten moeten meegewogen worden om te komen tot implementatie van technologische innovaties in de zorg.

De samenwerking tussen TNO en de VU wordt gedreven door een gezamenlijke ambitie om tot maatschappelijke impact te komen, dat wil zeggen dat, hoewel we echt leuk vinden wat we doen, we pas helemaal tevreden zijn als onze innovatieve ideeën daadwerkelijk in de zorg gebruikt worden.

Dat betekent dat we ook moeten nadenken over de implementatie van onze innovaties in het zorgsysteem – wie gaat het gebruiken, wie

gaat het maken, wie gaat het verkopen, wie gaat het betalen, wat mag het kosten, hoe wordt het vergoed. Dat soort vraagstukken spelen net zo'n belangrijke rol om uiteindelijk de impact te bereiken die we als TNO-VU consortium voorstaan, als de technologische ontwikkelingen die aan de basis van innovaties staan. Gelukkig zijn dit vraagstukken die ik niet alleen hoeft te beantwoorden, maar waarbij ik veel hulp krijg van mijn gewaardeerde collega's van TNO en de VU, waarvoor ik hen dan ook hartelijk moet bedanken.

Dankwoord

Ik hoop dat ik u duidelijk heb kunnen maken wat het belang van modellering van licht transport in weefsel is voor het ontwikkelen van nieuwe op fotonica gebaseerde medische apparatuur, en wat er nodig is om deze innovaties efficiënt in de zorg geïmplementeerd te krijgen met als doel om betere en betaalbare zorg te kunnen leveren, nu en in de toekomst. Ik ben verheugd dat ik met mijn leerstoel daar een bijdrage aan mag leveren. Omdat velen een belangrijke bijdrage hebben geleverd bij het tot stand komen van deze leerstoel, wil hen hier bedanken voor hun steun.

Ik dank het College van Bestuur van de VU, de Raad van Bestuur van TNO, de decaan Guus Schreiber en onze CSO Peter Werkhoven voor het oprichten van deze bijzondere leerstoel en het in mij gestelde vertrouwen dat blijkt uit mijn benoeming tot hoogleraar. Daarnaast gaat mijn grote dank uit naar Johannes de Boer, hoofd van de sectie Biofotonica en Medische Beeldvorming van de VU. Johannes, ik dank je voor het vertrouwen dat ik heb gekregen om de expertise binnen jouw groep met sub-diffuse fotonen en spectroscopie uit te breiden, en voor alle steun die ik van je heb gehad bij het tot stand komen van deze leerstoel. Ook wil ik de overige leden van de sectie hartelijk bedanken voor hun warme onthaal: Marloes Groot, Davide Iannuzzi, Freek Ariese, Imran Avci en Lyubov Amitonova. Tenslotte wil ik aan VU-

zijde ook het afdelingshoofd Erwin Peterman en de overige faculteitsleden van de Natuurkunde afdeling hartelijk danken voor hun support.

Aan TNO-zijde wil ik naast onze Raad van Bestuur ook Rogier Verberk, Joanne Wilson, Kees Buijsrogge, Jan Hoegee en Arnaud de Jong bedanken voor hun inzet om deze leerstoel te realiseren. Daarnaast ben ik heel blij met de support van vele TNO collega's die samen met mij het Medische Fotonica programma binnen TNO vorm geven en uitvoeren; dat zijn er te veel om allemaal bij naam te noemen, maar om er toch een paar uit te lichten: Michiel Oderwald, Sandra Guns, Lotte de Groen, Aleksandra Jedynska, Maurits van de Heiden, Bastiaan Florijn, Wim de Jong, Peter Bussink en Robert Kleemann: dank voor jullie collegialiteit en het plezier dat jullie brengen in het werken bij TNO.

Het wetenschappelijke fundament voor deze leerstoel is reeds gelegd toen ik op het Erasmus MC in Rotterdam werkte, op het Centrum voor Optische Diagnostiek en Therapie onder leiding van Dick Sterenborg. Ik wil al mijn voormalige collega's van het Erasmus MC dan ook danken voor hun bijdrage aan mijn wetenschappelijke vorming; met name de urenlange discussies met Dominic Robinson en Chad Kanick over licht transport in weefsel hebben veel inzichten gebracht waar ik nu nog profijt van heb.

Tot slot wil ik mijn gezin, Linda, Tomas en Lukas, bedanken voor het bieden van een thuis waar ik altijd graag ben. Mede door jullie lukt het me om een goede balans te vinden tussen mijn enthousiasme voor mijn werk en ons fijne gezinsleven, dat rijk gevuld is met liefde en humor. Dank daarvoor.

Ik heb gezegd.